

УДК: 616.33/.34.

О.М. БАРНА, д. мед. н., професор

/Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ/

## Додаткові можливості зофеноприлу в кардіології

### Резюме

Відомо, що сигнальна молекула сірководень має вплив на широкий перелік фізіологічних процесів в організмі людини, зокрема чинить антиоксидантний, протизапальний вплив, а також викликає релаксацію стінки судин, зумовлюючи антиішемічну та гіпотензивну дію. Зофеноприл, за рахунок своєї хімічної структури, окрім прямого пригнічуючого впливу на перетворення ангіотензину, сприяє підвищенню біодоступності сірководню. За рахунок цього його додатковими лікувальними ефектами є покращення кровопостачання серцевого м'яза, антиішемічна дія, запобігання апоптозу клітин, посилення ангіогенезу. Таким чином, призначаючи зофеноприл для лікування гіпертонічної хвороби, можна досягти максимального терапевтичного ефекту за рахунок не лише власне дії на ангіотензинперетворюючий фермент, а й завдяки фізіологічній дії сірководню.

**Ключові слова:** сірководень, артеріальна гіпертензія, вазорелаксація, кардіопротекція

Гіпертонічна хвороба є одним із найпоширеніших захворювань серед українців; крім того, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) майже 80% смертей від серцево-судинних захворювань відбуваються саме у країнах із середнім або низьким доходом. Таким чином, наші співвітчизники знаходяться в особливій небезпеці, адже, незважаючи на зусилля лікарів, захворюваність на гіпертонічну хворобу та ішемічну хворобу серця залишається високою.

За даними експертів Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, серед хворих на гіпертонічну хворобу відсоток тих, хто приймає будь-які антигіпертензивні препарати, становить приблизно 48% в містах і 38% – в сільській місцевості, при цьому ефективність лікування становить лише 19% – у міській і 8% – у сільській популяції. На жаль, з роками цей показник лише погіршується. Тому увага лікарів повинна бути прикута насамперед до призначення лікування згідно з сучасними міжнародними та вітчизняними рекомендаціями, а також прискіпливого контролю за виконанням пацієнтами лікарських призначень.

Цікавою знахідкою під час вивчення терапевтичної дії деяких гіпотензивних препаратів (зокрема іАПФ) став додатковий лікувальний ефект, не пов'язаний з основною дією препарату – пригнічення перетворення ангіотензину I на ангіотензин II, а саме – можливість впливу на вивільнення сірководню. Ця речовина відома як потужна протизапальна молекула, що може чинити вплив на різні фізіологічні процеси, зокрема на регенерацію тканин, апоптоз, однак її позитивний ефект на серцево-судинну систему ще декілька років тому був недостатньо вивчений. Саме тому лікарські засоби, які, окрім своєї безпосередньої дії, можуть впливати на вивільнення сірководню, викликають особливу цікавість як у дослідників, так і у лікарів, адже їх застосування може мати кращий терапевтичний ефект, ніж у інших засобів, які не мають властивості впливати на сірководень.

### Група іАПФ – роль у схемі лікування гіпертонічної хвороби

Відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу для лікування гіпертонічної хвороби використовуються в першу чергу препарати таких груп:

- діуретики;
- інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту;
- антагоністи кальцію;
- блокатори  $\beta$ -адренорецепторів;
- блокатори ренін-ангіотензинової системи.

Інгібітори АПФ – група гіпотензивних засобів, яка поділяється на власне ліки та проліки. Активні лікарські форми (або власне ліки) мають високу біологічну активність, проліки ж є неактивними речовинами та перетворюються на діючу речовину внаслідок гідролізу в шлунково-кишковому каналі. Вважається, що саме проліки мають більш тривалий терапевтичний ефект, однак їх лікувальна дія може настати не одразу, а також може залежати від активності ферментів печінки кожного окремого пацієнта.

Важливою класифікацією іАПФ є їх розподіл за хімічною структурою, в основі якої лежить – яка саме хімічна група входить до складу молекули:

- препарати, що містять сульфгідрильну групу (каптоприл, зофеноприл);
- препарати, що містять карбоаксіалкільну групу (еналаприл, лізиноприл, периндоприл, раміприл);
- препарати, що містять фосфонільну групу (фозиноприл);
- препарати, що містять гідроксамову групу (ідраприл).

Крім цього, існує ще одна класифікація представників групи іАПФ, залежно від їх властивості розчинятися в ліпідах. Ліпофільні іАПФ зв'язуються з білками, здатні метаболізуватися в печінці та проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр. Гідрофільні не мета-

болізується в організмі, циркулюють без зв'язку з білками та виводяться нирками у незміненому вигляді (таблиця).

**Таблиця.** Класифікація іАПФ (L. Orie, 1999)

Клас 1	Ліпофільні ліки: каптоприл, алацеприл
Клас 2	Ліпофільні проліки
підклас 2A	Препарати з переважно нирковою екскрецією: беназеприл, хінаприл, периндоприл, цилазаприл, еналаприл
підклас 2B	Препарати з двома основними шляхами екскреції: моєксиприл, раміприл, фозиноприл
підклас 2C	Препарати з переважно печінковою екскрецією: спираприл, трандалоприл
Клас 3	Гідрофільні ліки: лізиноприл, лібензаприл, церонаприл

Зважаючи на наведені класифікації, кожен з представників групи іАПФ має свої особливості терапевтичної дії, шляхи виведення з організму, побічні ефекти тощо. Однак вже протягом багатьох десятиріч ця група займає одне з перших місць серед груп гіпотензивних засобів за рахунок швидкого лікувального ефекту, кардіопротекторної дії, позитивного впливу на стан судин серця та головного мозку та інших позитивних додаткових ефектів.

## Сірководень та його роль у патогенезі серцево-судинних захворювань

Сірководень – це одна із сигнальних молекул, яка вже давно цікавить науковців з точки зору впливу на організм. Можна відзначити декілька основних патофізіологічних ефектів, які чинить сірководень:

- цитопротекторний вплив;
- антиоксидантна дія;
- протизапальний ефект;
- посилення ангіогенезу;
- вплив на іонні канали (вазорелаксація).

Клінічно ці ефекти забезпечують кардіопротекцію, адже сірководень сприяє антиангіальному та антиішемічному ефекту. Гіпотензивний ефект сірководню зумовлений підвищенням проникності АТФ-залежних калієвих каналів білкових комплексів, які вбудовані в мембрану клітин, що пропускають іони калію. Як наслідок – вихід калію з клітини посилюється, її заряд змінюється, що зумовлює зниження проникності кальцієвих каналів. В результаті вхід кальцію в клітину знижується, що сприяє розслабленню непосмугованих м'язів і розширенню судин. Тому так важливо з метою зниження артеріального тиску призначати препарат, який має здатність підвищувати біодоступність сірководню. Це може забезпечити максимальний терапевтичний ефект, а також покращити стан міокарда та коронарних судин.

## Зофеноприл: нові особливості перевіреного лікарського засобу

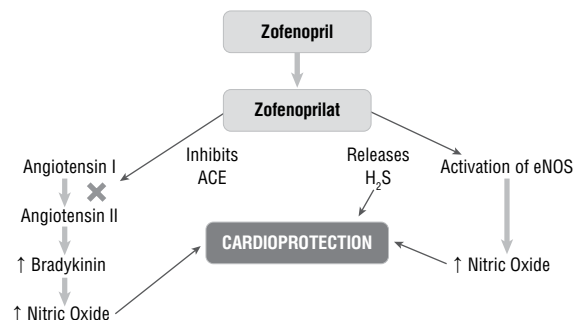
Зофеноприл (Зокардіс®) – це інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту, який містить сульфгідрильну групу, що пояснює важливі особливості дії цього ліпофільного препарату: антиоксидантний ефект та активація АТФ-залежних калієвих каналів. Окрім

цього, наявність SH-груп зумовлює антиішемічну дію зофеноприлу, а також його здатність до відновлення скоротливості міокарда при реперфузії. Відомо, що під час старіння клітин судин в них накопичуються вільні радикали, що призводить до дисфункції ендотелію. SH-група зв'язує ці радикали, виводячи їх з клітин, чим запобігає прогресії ендотеліальної дисфункції.

Антиоксидантний ефект зофеноприлу/зофеноприлату продемонстровано як *in vitro*, так і *in vivo*. В доклінічних моделях було виявлено корисні ефекти, пов'язані з вивільненням H<sub>2</sub>S: запобігання ендотеліальної дисфункції та ішемії, покращення толерантності до нітратів, запобігання апоптозу, посилення ангіогенезу, протизапальний ефект. У доклінічних та клінічних дослідженнях спостерігалось, що зофеноприл має кардіопротекторну та судинопротекторну дію, яка перевершує ті, що досягаються при інгібіції АПФ. Тобто це абсолютно інший, додатковий позитивний вплив зофеноприлу, зумовлений не безпосередньо його дією на пригнічення АПФ, а саме вивільненням сірководню. В дослідженнях, проведених Виссі та співавторами, продемонстровано, що зофеноприл значно покращив судинну функцію у щурів, і ефект був зумовлений саме наявністю сірководню. Додатково досліджувався позитивний ефект зофеноприлу і його здатність підвищувати біодоступність сірководню на мишах. Виссі та співавтори вивчали мишей з гіпертензією та здорових тварин. У дослідженнях *in vitro* судинна реакція аорти і сонних артерій на ацетилхолін була значно знижена у щурів, які мають гіпертензію. При дії зофеноприлу у цих тварин реакція на ацетилхолін покращувалася або наблизилася до норми. Крім того, в цій групі досліджуваних тварин було виявлено, що активний метаболіт зофеноприлу – зофеноприлат – вивільняє H<sub>2</sub>S, сприяючи вазорелаксації. Зазначено, що стереоізомер «R» зофеноприлату, який не має пригнічуючої активності на АПФ, чинив позитивний вплив на судинну функцію у гіпертонічних щурів та підвищував рівень H<sub>2</sub>S в тканинах та плазмі крові.

Останні дослідження на свинях, виконані Donnagumma та співавторами, чітко показали, що лікування зофеноприлом приводить до значного підвищення рівня сірководню в плазмі та рівня оксиду азоту (NO) в міокарді.

Таким чином, препарати зофеноприлу здатні чинити подвійний кардіопротекторний вплив, оскільки діють на вивільнення двох важливих сигнальних молекул: оксиду азоту та сірководню. В дослідженнях на мишах та свинях зофеноприл значно зменшив розмір уражен-



**Рисунок.** Фармакодинаміка зофеноприлу

Примітки: ACE – ангіотензинперетворюючий фермент, eNOS – ендотеліальна синтаза оксиду азоту; NO – оксид азоту (адаптовано з матеріалу John L.W. et al. *Hydrogen Sulfide-Releasing Therapeutics: Translation to the Clinic. Antioxidants & Redox Signaling*, 2017).

ня при інфаркті міокарда та рівень серцевого тропоніну I після ішемії-реперфузії. Кардіопротекторний вплив зофеноприлу зображено на рисунку, на якому відображено активний метаболіт зофеноприлу (зофеноприлат), який інгібує АПФ і вивільняє  $H_2S$ . Сірководень безпосередньо сприяє кардіозахисту, а також активації синтази оксиду азоту, що синтезує NO. Інгібування перетворення ангіотензину I на ангіотензин II викликає підвищений рівень брадикініну, що також стимулює генерацію оксиду азоту. Наведені біохімічні перетворення приводять до посилення кардіопротекторного впливу.

## Висновки

Роль сірководню в релаксації гладеньких м'язів судин, цитопротекції, антиоксидантному та протизапальному впливі зумовила

## Резюме

### Дополнительные возможности зофеноприла в кардиологии

О.Н. Барна

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Известно, что сигнальная молекула сероводород влияет на широкий перечень физиологических процессов в организме человека, в частности оказывает антиоксидантный, противовоспалительный эффекты, а также вызывает релаксацию стенки сосудов, обуславливая антиишемическое и гипотензивное воздействие. Зофеноприл за счет своей химической структуры, кроме прямого угнетающего влияния на преобразование ангиотензина, способствует повышению биодоступности сероводорода. За счет этого его дополнительными лечебными эффектами являются: улучшение кровоснабжения сердечной мышцы, антиишемическое действие, предотвращение апоптоза клеток, усиление ангиогенеза. Таким образом, назначая зофеноприл для лечения гипертонической болезни, можно достичь максимального терапевтического эффекта за счет не только непосредственного действия на АПФ, но и благодаря физиологическому действию сероводорода.

**Ключевые слова:** сероводород, артериальная гипертензия, вазорелаксация, кардиопротекция

пошук нових джерел цього метаболіту. Медична наука звертає все більшу увагу на розробку тих лікарських засобів, які мають здатність підвищувати біодоступність сірководню.

Зокардис® (зофеноприл) – це інгібітор АПФ, що є проліками. Після перорального прийому він проходить повний і швидкий гідроліз до сульфгідрилвмісного активного метаболіту, зофеноприлату. Він селективно пригнічує серцевий АПФ та виявляє сильні антиоксидантні властивості, за які відповідає сульфгідрильна група.

Додатковий ефект сірководню, який вивільнюється під впливом зофеноприлату, сприяє кардіопротекції, що зумовлена потужним антиішемічним та антиоксидантним впливом.

*Список літератури знаходиться в редакції*

## Summary

### Additional features of zofenopril in cardiology

O.M. Barna

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

It is known that the signal molecule of hydrogen sulphide affects a wide range of physiological processes in the human body, in particular, it has antioxidant, anti-inflammatory effects, and also causes relaxation of the vessel wall, causing anti-ischemic and hypotensive effects. Zofenopril due to its chemical structure, in addition to a direct inhibitory effect on the conversion of angiotensin, contributes to increased bioavailability of hydrogen sulphide. Due to this, its additional therapeutic effects are: improvement of the blood supply to the heart muscle, anti-ischemic action, prevention of apoptosis of cells, enhancement of angiogenesis. Thus, appointing zofenopril for the treatment of hypertensive disease, it is possible to achieve maximum therapeutic effect due not only to the direct action on ACE, but also due to the physiological effect of hydrogen sulfide

**Key words:** hydrogen sulphide, hypertension, vasorelaxation, cardioprotection